



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Autologe Serumaugentropfen – Quo vadis?

Blaser, Frank

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-146715>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Blaser, Frank (2017). Autologe Serumaugentropfen – Quo vadis? *Ophta*, 2:75-78.

Autologe Serumaugentropfen – Quo vadis?

Frank Blaser, Zürich

Autologe Serumaugentropfen (ASA) werden seit den 90-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts bei Patientinnen und Patienten mit schweren Oberflächenstörungen (persistierender Epitheldefekt, neurotrophes Ulcus corneae) sowie bei schwerer Sicca-Problematik angewendet, wenn kommerzielle Produkte zur Oberflächenpflege nicht mehr ausreichen oder nicht mehr toleriert werden. Gegenwärtig bestehen dazu kaum Alternativen: Allogene Serumaugentropfen stellen eine heilmittelrechtliche Herausforderung dar, und die Wirkung einzelner gentechnisch hergestellter Wachstumsfaktoren ist in Studien noch nicht abschliessend belegt, zumal auch noch kein entsprechendes Produkt kommerziell erhältlich ist. Autologe Serumaugentropfen sind in der Schweiz heilmittelrechtlich als Arzneimittel und aufgrund ihrer patientspezifischen Herstellung und Anwendung als Magistralrezeptur eingestuft. Die Regeln der Guten Herstellungspraxis für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen wurden unlängst verschärft, namentlich auch in Bezug auf die Anforderungen an die Reinheitsklasse der Herstellungsräumlichkeiten. Eine Alternative zur Aufrüstung der Reinräume kann die Verwendung geschlossener Herstellungssysteme darstellen.

Wirkung und Therapieindikation autologer Serumaugentropfen

Die therapeutische Wirkung autologer Serumaugentropfen (ASA) bei schweren Oberflächenstörungen des Auges beruht auf dem epitheliotrophen Effekt verschiedener im Serum vorkommender Substanzen, welche in unterschiedlicher Konzentration auch im Tränenfilm vorkommen, der aber bei Oberflächenstörungen häufig defizient ist. Diese Substanzen fördern unter anderem die Epithelproliferation, -differenzierung und -migration. Zu ihnen gehören namentlich die **Wachstumsfaktoren** epidermal growth factor (EGF),

transforming growth factor- α (TGF- α), keratinocyte growth factor (KGF), hepatocyte growth factor (HGF), platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factor (IGF) sowie nerve growth factor (NGF). Zudem kommen auch die Epithelproliferation inhibierende Substanzen wie der transforming growth factor- β (TGF- β) vor. Die komplexe Zusammensetzung der autologen Serumaugentropfen und der Einfluss der einzelnen Substanzen auf die klinische Wirkung sind noch unvollständig verstanden.

Ergänzend sei erwähnt, dass in jüngerer Zeit alternativ zu Augentropfen aus autologem Serum solche aus **autologem Thrombozyten-reichem Plasma (platelet-rich plasma, PRP)** evaluiert werden und teilweise auch klinisch zum Einsatz kommen.^{1,2} Thrombozyten-reiches Plasma wird mit einem Plasmapheresegerät durch Zentrifugation aus autologem Patientenvollblut hergestellt. Durch Lyse der Thrombozyten werden hohe Konzentrationen an epitheliotrophen Faktoren, namentlich an platelet-derived growth factor (PDGF), erreicht. Wie bei den autologen Serumaugentropfen fehlen allerdings standardisierte Herstellungsprotokolle, was den Vergleich von Studienresultaten und die evidenzbasierte Beurteilung des Therapienutzens erschwert.

Die Indikation zur Therapie mit autologen Serumaugentropfen wird bei schweren Oberflächenstörungen des Auges ge-

stellt. Im Falle von **persistierenden Epitheldefekten und neurotrophen cornealen Ulcera** zeigen sich in Studien mehrheitlich favorable Verläufe.³ Bei neurotrophen Ätiologie kann auch nach Abheilung cornealer Ulcera eine längerfristige oder gar eine Dauertherapie mit autologen Serumaugentropfen notwendig sein. Als Beispiel sei ein 55-jähriger Patient mit ipsilateral vollständig aufgehobener cornealer Sensibilität nach Wallenberg-Syndrom aufgeführt, bei welchem sich trotz intensiver Oberflächenpflege mit kommerziellen Produkten rezidivierend Epitheldefekte entwickelten (Abb. 1). Unter einer Dauertherapie mit unverdünnten autologen Serumaugentropfen 4x/d kann die Oberflächenintegrität und ein korrigierter Visus von 1.0 aufrechterhalten werden.

Der Therapieerfolg autologer Serumaugentropfen beim Trockenen Auge wird kontrovers beurteilt. Mangels hoher Evidenz einer Vielzahl von Arbeiten konnten in die Cochrane-Review⁴ nur vier randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen werden, in welchen die Therapie mit autologen Serumaugentropfen jener mit kommerziellen Tränenersatzmitteln gegenübergestellt wird. Während eine subjektive Linderung der Beschwerden dokumentiert werden konnte, liess sich eine objektivierbare Verbesserung der Hornhautoberfläche der behandelten Patienten nicht nachweisen. Gemäss der Erfahrung des Autors sollte die Therapie →

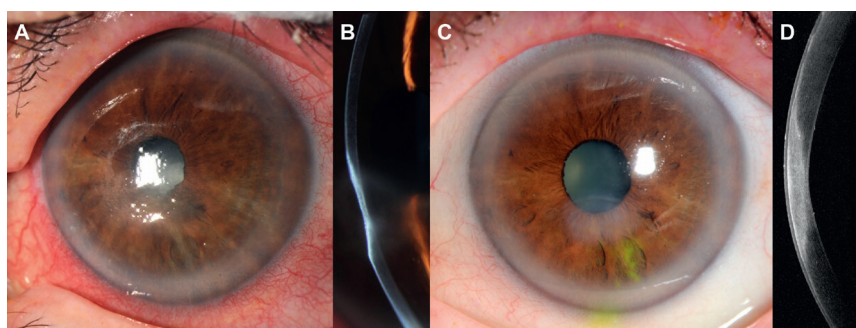


Abb. 1 55-jähriger Patient mit Wallenberg-Syndrom (ischämischer Insult im Bereich der Medulla oblongata).

A, B: Tiefes neurotrophes Ulcus corneae bei ipsilateraler, vollständig aufgehobener cornealer Sensibilität. **C:** Abheilung und Stromaaufbau unter Dauertherapie mit unverdünnten autologen Serumaugentropfen. Korrigierter Visus 1.0.

D: Anteriore OCT: Hornhautstroma-Aufbau um 330 μ m eines Ulcus corneae mit einer Reststromadicke um 50 μ m.

schweren qualitativen und quantitativen Benetzungsstörungen vorbehalten werden, wenn kommerzielle Produkte zur Oberflächenpflege nicht mehr ausreichen oder nicht mehr toleriert werden.

Bezüglich der Verdünnung autologer Serumaugentropfen besteht kein anerkannter Standard, weder in Bezug auf den Verdünnungsgrad und das verwendete Medium noch in Bezug auf deren Indikation. Es ist denkbar, dass unterschiedliche Oberflächenerkrankungen auf verschiedene Verdünnungen unterschiedlich reagieren. Die gegenwärtige Studienlage lässt diesbezüglich keine klaren Schlüsse zu. Eine **Verdünnung auf 20 %** wird gemeinhin empfohlen, um die Konzentration des transforming growth factor- β (TGF- β) im Serum auf jene des physiologischen Tränenfilms zu senken. TGF- β wirkt antiproliferativ auf das Epithel, fördert die Fibroblasten-Migration und damit den verzögerten Epithelschluss mit cornealer Narbenbildung. Daneben werden aber auch 50 %-verdünnte und unverdünnte autologe Serumaugentropfen eingesetzt. Üblicherweise wird mit Balanced Salt Solution (BSS) oder physiologischer NaCl 0.9 %-Salzlösung verdünnt.

Abklärungen vor Einleiten der Therapie

Vor der Herstellung von autologen Serumaugentropfen muss eine internistische Abklärung des Patienten hinsichtlich allfälliger Kontraindikation (Anämie) für die regelmässige Blutentnahme erfolgen. Zudem muss eine infektiöse Erkrankung (Hepatitis B und C, HIV, Lues) ausgeschlossen werden. **Infektiöse Patienten werden ausgeschlossen**, da Drittpersonen wie Angehörige, Mitbewohner und Pflegende sicher vor durch Blut übertragbaren Infektionskrankheiten geschützt werden müssen, hält der Alltag doch auch scheinbar Udenkbares wie beispielsweise eine Verwechslung der Augentropfen verschiedener Bewohner in einer Pflegeeinrichtung bereit. Zudem soll auch das Laborpersonal geschützt werden, obwohl dieses im Umgang mit Blut immer von einem potentiell infektiösen Material ausgehen muss und entsprechende Sorgfalt walten lässt. Ein Fall einer HIV-1-Infektion, welche nachweislich durch einen Serumspritzer in das Auge eines Labormitarbeiters erfolgte, ist publiziert worden.⁵ Die Therapie mit autologen Serumaugentropfen stellt **keine Pflichtleistung der**

Krankenversicherer dar. Es empfiehlt sich daher vorgängig eine **Kostengutsprache durch die Krankenkasse** einzuholen. Bei der Indikation eines persistierenden Epitheldefektes oder eines neurotrophen Hornhautulkus wird aufgrund der fatalen Konsequenzen bei Nichtbehandlung und der fehlenden Therapiealternativen die Kostengutsprache in der Regel gutgeheissen. Im Falle der vorwiegend supportiven Therapie beim Trockenen Auge sind die Kostenträger hingegen zurückhaltender in der Kostenübernahme, da die Überlegenheit der Therapie mit autologen Serumaugentropfen gegenüber jener mit kommerziell erhältlichen Tränenersatzmitteln in Ermangelung grösserer randomisierter und kontrollierter klinischen Studien nicht abschliessend klar belegt ist.^{1,4}

Allogene Serumaugentropfen als Alternative?

Für Patienten, die von der Therapie mit autologen Serumaugentropfen profitieren würden, bei welchen aber eine regelmässige Blutentnahme nicht möglich ist (z. B. schlechter venöser Zugang, Kleinkinder, Anämie) oder andere Kontraindikationen vorliegen (entzündliche Systemerkrankungen, Chemotherapie), besteht in einigen wenigen Ländern die Möglichkeit zum Bezug von allogenen Serumaugentropfen.⁶ In anderen Ländern wird dieser Therapieansatz gegenwärtig evaluiert.⁷ Abgesehen vom geringgradigen Restrisiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen analog zur Bluttransfusion kann als unerwünschte Wirkung eine Immunität auf Serumproteine des Spenders auftreten, da sowohl ABO- als auch HLA-Antigene in der Hornhaut und der Bindehaut präsentiert werden. Das Auftreten einer Immunreaktion kann durch die Beschränkung auf Spenderinnen und Spender der Blutgruppe AB minimiert werden, da diese keine Anti-A/-B-Antikörper aufweisen.

Die heilmittelrechtliche Stellung allogener Serumaugentropfen ist in der Schweiz nicht geklärt. Die Unterscheidung zwischen der Zuordnung zu den Arzneimitteln oder zu den labilen Blutprodukten ist wesentlich, da für Arzneimittel andere Regularien gelten als für labile Blutprodukte. Soweit dem Autor bekannt ist, wird diese Therapieform in der Schweiz gegenwärtig nicht angeboten.

Rekombinanter humaner nerve growth factor (rhNGF) als therapeutische Alternative?

Serumaugentropfen enthalten eine Vielzahl an epitheliotrophen Wachstumsfaktoren, welche die Epithelproliferation, -migration und -differenzierung unterstützen. Dazu gehört auch der nerve growth factor (NGF). Bei Patienten mit neurotropher Keratopathie hat sich unter lokaler Therapie mit murinem nerve growth factor ein klinisch gutes Ansprechen gezeigt.⁸

Da sich der humane nerve growth factor zwischenzeitlich gentechnisch herstellen lässt und sowohl die European Medicines Agency (EMA) als auch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) dem rekombinanten humanen nerve growth factor (rhNGF) den Orphan-Drug-Status zukommen liess, konnten für die Indikationen Neurotrophe Keratopathie und Trockenes Auge klinische Studien aufgenommen werden.^{9,10,11} Erste Resultate werden zeitnah erwartet, und es bleibt abzuwarten, inwiefern der Outcome mit jenem der Therapie mit autologen Serumaugentropfen vergleichbar ist. Bislang wurde rhNGF noch in keinem Land für eine Anwendung am Auge zugelassen.

Heilmittelrechtliche Einstufung von autologen Serumaugentropfen

Eigenserumpräparate stellen Produkte dar, die aus kleinen Mengen Blut eines Patienten durch einfache technische Manipulationen hergestellt und in der Folge der gleichen Person wieder verabreicht werden. Zu diesen Präparaten gehören auch die autologen Serumaugentropfen.

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der heilmittelrechtlichen Einstufung (Arzneimittel versus labiles Blutprodukt) und der behördlichen Zuständigkeit für Präparate, welche aus Eigenblut patientenspezifisch hergestellt werden, nahm die Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) mittels einer online abrufbaren Stellungnahme¹² eine entsprechende Klärung vor, welche letztmals am 01.05.2012 aktualisiert wurde. Die Präparate werden durch die Swissmedic grundsätzlich **als Arzneimittel im Sinne des Heilmittelgesetzes¹³ betrachtet und nicht den labilen Blutprodukten zugeordnet**, zu welchen beispielsweise prä- oder perioperative Eigenblutentnahmen im Rahmen von autologen Transfusionen gehören. Als Arz-

neimittel mit patientenspezifischer Herstellung und Anwendung erfolgt die Einstufung der Eigenserumpräparate als **Magistralrezeptur (Formula magistralis)** Art. 9 Abs. 2 Bst. A HMG). Aus diesem Grund sind sie von der Zulassungspflicht befreit und dürfen nur in öffentlichen Apotheken, Spitalapotheken oder in einem von einer solchen Apotheke beauftragten Betrieb mit Herstellungsbewilligung hergestellt werden.

Für die Erteilung der Herstellungsbewilligung und Überwachung der Herstellerbetriebe sind die **kantonalen Heilmittel-institute** und nicht die Swissmedic zuständig. Die Herstellung darf nur auf ärztliche Verschreibung und unter Einhaltung der **Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen**¹⁴ erfolgen (Art. 26 HMG).

Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen

Die Qualitätsvorschriften für Arzneimittel werden in der Pharmakopöe geregelt. Sie besteht in der Schweiz aus der Europäischen Pharmakopöe als Basis sowie der Pharmakopoea Helvetica als Ergänzung. Sie ist gesetzlich verbindlich. Die Pharmakopoea Helvetica wurde mit Gültigkeit ab dem 01.10.2015 revidiert (Supplement 11.2).

Neu werden in einem Steril-Anhang die Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP, good manufacturing practice) für sterile Arzneimittel in kleinen Mengen geregelt (Kapitel 20.2), worunter auch die Autologen Serumaugentropfen fallen.

In Abweichung zu den GMP-Richtlinien der EU und der PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) mussten in der Schweiz früher Sterilwerk-

bänke (Raumreinheitsklasse A) nicht in jedem Fall in einem Raum der Reinheitsklasse B aufgestellt sein. Stattdessen wurde je nach Produkt für die Umgebungsbedingung auch nur eine Reinheitsklasse C oder gar D akzeptiert. Infrastrukturtechnisch, logistisch sowie finanziell bestehen zwischen den einzelnen Reinheitsklassen grosse Unterschiede.

Neu wird im Steril-Anhang der Pharmakopoea Helvetica grundsätzlich eine Herstellung in der Sterilwerkbank (Raumreinheitsklasse A) in einer Umgebung der Reinheitsklasse B gefordert. Jegliche Umgebung einer geringeren Reinheitsklasse muss auf einer dokumentierten Risikobeurteilung basieren und kann in Betracht gezogen werden, falls zusätzliche Sicherheitsmassnahmen getroffen werden. Dazu gehört die Verwendung von geschlossenen Herstellungssystemen, so dass auf der Basis einer Risikobeurteilung bezüglich der Umgebung die nächsttiefere Reinheitsklasse C toleriert werden kann.

Anpassungen des Herstellungsprozesses am Beispiel der Augenklinik des UniversitätsSpitals Zürich

Die Augenklinik des UniversitätsSpitals Zürich baut gegenwärtig eine neue Augenbank mit Reinnräumen der Klasse C. Dort sollen auch autologe Serumaugentropfen hergestellt werden. Dies geschieht unter Aufsicht der Kantonsapotheke des Kantons Zürich, da diese selbst kein Blut verarbeitet. Zusätzlich ist eine Herstellungsbewilligung durch die kantonale Behörde notwendig.

Eine offene Herstellung von autologen Serumaugentropfen in der Sterilwerkbank mit einer Umgebung der Reinraumklasse C genügt den neuen Richtlinien¹⁴ aber nicht mehr und wird von der kantonalen Behörde nicht toleriert (Abb.2). Als zusätzliche

Sicherheitsmassnahme erfolgt deswegen die Umstellung von der offenen Herstellung auf die Verwendung eines geschlossenen Herstellungssystems unter den erwähnten Reinraumbedingungen (Abb. 3).

Die Verwendung eines geschlossenen Herstellungssystems ohne Reinraumbedingungen ist in den Richtlinien für Arzneimittel, anders als in der Blutprodukteherstellung, nicht vorgesehen, zumal der Blutbeutel nach der Zentrifugation zusätzlich an das **Ophtiolensystem** gekoppelt werden muss und das Herstellungssystem formal betrachtet nicht in sich geschlossen ist. Die Konnexion des Blutbeutels mit dem Ophtiolensystem erfolgt mit einem Sterilschweissgerät (Abb. 4).

Auf dem Markt bestehen zwei Ophtiolensysteme. Der Füllvorgang der einzelnen Ophtiolen erfolgt entweder in einem Zug bei parallel angeordneten Ophtiolen oder von einem Ende zum anderen bei in Serie angeordneten Ophtiolen (Abb. 5). Die einzelnen Ophtiolen werden in der Folge mittels eines Schweissgerätes aseptisch voneinander getrennt.

Die Ophtiolen weisen im Vergleich zur bisherigen Tropfflaschen eine schlechtere ergonomische Gestaltung auf, was beim meist älteren Anwender Schwierigkeiten bereiten kann.¹⁵ Die starren Öffnungen der Ophtiolen bieten eine höhere Verletzungsgefahr der Hornhaut als die flexible Öffnung aus Gummi der bisherigen Tropfflasche.

Ausblick

Alternativen zu autologen Serumaugentropfen, welche sich insbesondere bei neurotrophen Oberflächenerkrankungen des Auges bewähren, sind in unmittelbarer Zukunft nicht zu erwarten.

Die Verschärfungen der Regularien haben unter anderem dazu geführt, dass die Herstellung autologer Serumaugentropfen in einer Reinraumumgebung der →



Abb. 2 Offenes Abpipettieren des steriltfiltrierten Serums und Abfüllen in steril verpackte Tropfflaschen mit der Spritze in der Sterilwerkbank.

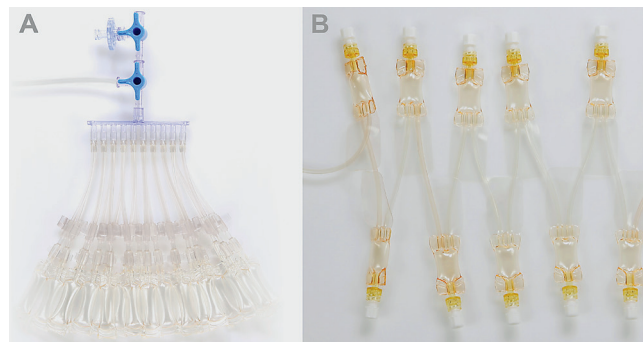


Abb. 3 Leere geschlossene Ophtiolensysteme. **A:** System Biomed Device S.R.L., Modena (Italien). **B:** System Meise Medizintechnik GmbH, Schalksmühle (Deutschland).

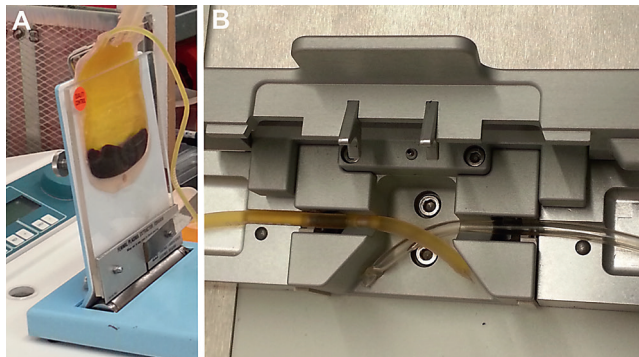


Abb. 4 A: Zentrifugierter Blutbeutel. **B:** Sterile Konnexion des Blutbeutels mit dem geschlossenen Ophtiotensystem mittels Sterilschweißgerät (hier geöffnet dargestellt, vor Sterilschweißvorgang).

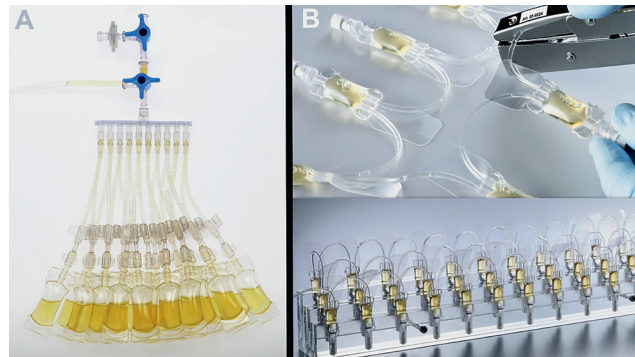


Abb. 5 Gefüllte geschlossene Ophtiotensysteme. **A:** System Biomed Device S.R.L., Modena (Italien). **B:** System Meise Medizintechnik GmbH, Schalksmühle (Deutschland) (Abbildung mit Genehmigung des Herstellers).



Abb. 6 A: Geöffnete Ophtioten (System Biomed und Meise). **B:** Geöffnete Tropfflasche.

Klasse B vorzusehen ist. Entsprechend hoch sind die Kosten, und nicht jede Apotheke verarbeitet (potentiell infektiöses) Blut in ihren Reinräumen. Eine Alternative stellt die Herstellung mit geschlossenen Systemen in Reinräumen niedrigerer Klasse dar, wie im Falle der Augenklinik des UniversitätsSpitals Zürich. Ein bisher bewährter, kostengünstiger Herstellungsprozess wird damit durch einen komplizierteren, wesentlich teureren abgelöst. Aufgrund der höheren Kosten werden die Krankenversicherer die Kostengutsprachen zum Nachteil der Patienten zurückhaltender erteilen. Die Verdünnung gestaltet sich bei den geschlossenen Systemen aufwändiger und bedingt zusätzliche Sterilschweißkonnexionen. Zudem kann der Zugewinn an Sicherheit des Produktes durch die Verwendung eines geschlossenen Systems hinterfragt werden. Wohl entfällt damit die Kontaminationsgefahr während der offenen Prozessierung, aber die bisher durchgeführte Sterilfiltration (0.22 µm Porendurchmesser) des zentrifugierten Serums vor der weiteren Verarbeitung kann mit den gegenwärtig verfügbaren geschlossenen Herstellungssystemen nicht mehr vorgenommen werden. Die Sterilfiltration des Serums war aber ein

wesentlicher Schritt in der Produktesicherheit, da das Ausgangsprodukt nicht zwingend steril ist. Denn bei der Blutentnahme kann eine Kontamination des Ausgangsproduktes durch Hautkeime erfolgen.¹⁶ Es wäre wünschenswert, die Hersteller würden bei der Weiterentwicklung ihrer geschlossenen Systeme die Integration einer Sterilfiltration vorsehen. Möglicherweise wird die Verwendung von geschlossenen Systemen aber den Begleiteffekt haben, dass die Herstellung von autologen Serumaugentropfen dadurch künftig vereinheitlicht wird und damit Vergleiche von Studienergebnissen zur klinischen Wirkung vereinfacht werden. •



Korrespondenz

Dr. med. Frank Blaser
Dipl. Ing. ETH
FMH für Ophthalmologie
spez. Ophthalmochirurgie,
FEBO

Oberarzt meV, Leiter Augenbank
Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 24, 8091 Zürich
frank.blaser@usz.ch

Referenzen

1. Van der Meer PF, Seghatchian J, Marks DC. Quality standards, safety and efficacy of blood-derived serum eye drops: A review. *Transfus Apher Sci* 2016;54(1): 164-7.
2. Ronci C, Ferraro AS, Lanti A, Missiroli F, Sinopoli S, Del Proposto G, Cipriani C, De Felici C, Ricci F, Ciotti M, Cudillo L, Arcese W, Adorno G. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects. *Transfus Apher Sci*. 2015 Jun;52(3):300-4.
3. De Pascale M, Lanza M, Sommese L, Napoli C. Human Serum Eye Drops in Eye Alterations: An Insight and a Critical Analysis. *J Ophthalmol* 2015;2015:396-410.
4. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Heflin T, Tang L, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 27;(8): CD009327.
5. Eberle J, Habermann J, Gürtler LG. HIV-1 infection transmitted by serum droplets into the eye: a case report. *AIDS* 2000 Jan 28;14(2):206-7.
6. Badami KG, McKellar M. Allogeneic serum eye drops: time these became the norm? *Br J Ophthalmol* 2012 Aug;96(8):1151-52.
7. Espinosa A, Hjorth-Hansen H, Aasly K, Teigum I, Sivertsen G, Seghatchian J. *Transfus Apher Sci*. Implementation of a standardised method for the production of allogeneic serum eye drops from regular blood donors in a Norwegian University Hospital: Some methodological aspects and clinical considerations. 2015 Aug;53(1):88-91.
8. Bonini S, Lambiasi A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2000 Jul; 107(7):1347-51; discussion 1351-2.
9. Farmaceutici S.p.A. Evaluation of Safety and Efficacy of rhNGF in Patients with Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. (REPARO). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756456>. NLM identifier: NCT01756456.
10. Farmaceutici S.p.A. Evaluation of Efficacy of 20 µg/ml rhNGF New Formulation (With Anti-oxidant) in Patients with Stage 2 and 3 Neurotrophic Keratitis. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02227147>. NLM identifier: NCT02227147.
11. Farmaceutici S.p.A. An 8-week Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Human Nerve Growth Factor (rhNGF) Eye Drops Solution Versus Vehicle in Patients with Dry Eye. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019627>. NLM identifier: NCT03019627.
12. <https://www.swissmedic.ch/bewilligung/00155/00242/00243/00244/00379/index.html?lang=de>
13. Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG)
14. Pharmacopoea Helvetica 11, Supplement 11.2, Kapitel 20.1 Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen
15. Spaniol K, Koerschgen L, Sander O, Kogler G, Geerling G. Comparison of application systems for autologous serum eye drops. *Curr Eye Res*. 2014 Jun;39(6):571-9.
16. Liu W et al. Skin Antiseptics in Venous Puncture Site Disinfection for Preventing Blood Culture Contamination: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Nurs Stud* 59, 156-162. 2016 Apr 25.